

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEI

Internationales I

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTL.

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

WO 9605216A1



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/05216
C07J 41/00, A61K 31/56, C07J 53/00, 43/00			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Februar 1996 (22.02.96)
(21) Internationales Aktenzeichen:		PCT/DE95/00877	
(22) Internationales Anmeldedatum:		3. Juli 1995 (03.07.95)	
(30) Prioritätsdaten: P 44 29 397.6 9. August 1994 (09.08.94)		DE	(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): JE-NAPHARM GMBH [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) Anmelder (<i>nur für US</i>): SIEMANN, Christel (Erbin des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Fritz-Ritter-Strasse 6, D-07747 Jena (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(72) Erfinder: SIEMANN, Hans-Joachim (verstorbene).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): SCHWARZ, Sigfrid [DE/DE]; Ottogerd-Mühlmann-Strasse 17, D-07743 Jena (DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemmerallee 12b, D-14195 Berlin (DE). REDDERSEN, Gudrun [DE/DE]; Hügelstrasse 25, D-07749 Jena (DE). SCHNEIDER, Birgitt [DE/DE]; Damaschkeweg 19, D-07745 Jena (DE).			

(54) Title: ESTRA-1,3,5(10)-TRIENE DERIVATIVES, METHODS OF PREPARING SUCH COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Bezeichnung: ESTRA-1,3,5(10)-TRIEN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

(57) Abstract

The invention concerns novel estra-1,3,5(10)-triene amidosulphamates with an R-SO₂-O- group in the 3-position, R being an R¹R²N-group in which R¹ and R², independently of each other, are a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 5 C-atoms or, together with the N-atom, a polymethyleneimino group with 4 to 6 C-atoms or a morpholino group. The compounds described are suitable for use in hormonal contraception and in climacteric hormone-replacement therapy (HRT), as well as in the treatment of gynaecological and andrological conditions. The compounds described thus only have a low hepatic oestrogenicity. Also described are methods of preparing the compounds described, plus the preparation of pharmaceutical compositions containing them.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Estra-1,3,5(10)-trien-Amidosulfamate, welche an der 3-Position eine R-SO₂-O-Gruppe tragen, wobei R eine R¹R²N-Gruppe ist, worin R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1-5 C-Atomen oder zusammen mit dem N-Atom einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest bedeuten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur hormonalen Kontrazeption und in der klimakterischen Hormon-Replacement-Therapie (HRT) sowie zur Behandlung gynäkologischer und andrologischer Krankheitsbilder geeignet. Daher weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen nur eine geringe hepatische Estrogenität auf. Ferner werden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen beschrieben, sowie zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Nenzeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikatische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, Verfahren zu ihrer
Herstellung und diese Verbindungen enthaltende
pharmazeutische Zusammensetzungen**

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Estra-1,3,5(10)-trien-Amidosulfamate.

10 Estrogene spielen in der hormonalen Kontrazeption und in der klimakterischen Hormon-Replacement-Therapie (HRT) sowie bei der Behandlung gynäkologischer (z. B. Mammacarcinom) und andrologischer (z. B. Prostatacarcinom) Krankheitsbilder eine wesentliche Rolle.

15 In der HRT und für die Kontrazeption werden Estrogene ganz überwiegend in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt, z. B. Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden, Drospirenon, Norethisteron, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat, Dienogest.

20 Im Falle der Kontrazeption werden Estrogene dazu benötigt, um Follikelreifung und Ovulation sicher zu unterdrücken. Andererseits substituieren sie dann die weitgehend unterdrückte endogene, ovariale Sekretion von Estradiol. Diese Substitution ist wesentlich für die Erhaltung eines artifiziellen Menstruationzyklus und anderer Funktionen der Sexualorgane, die mit einem Gestagen allein nicht befriedigend gelingt.

30 Daneben haben endogene Estrogene wichtige zentralnervöse und metabolische Funktionen im weiblichen Organismus.

35 Normale Estrogenspiegel tragen zum Wohlbefinden entscheidend bei (L. Zichella; Clinical Management of the Menopausal Woman; Int. J. of Fertil. and Menop. Studies, 38,

Suppl. 1 (1993), 15-22). Ihre Anwesenheit wirkt dem Entstehen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen über verschiedene Mechanismen entgegen, nämlich durch Erzeugung von "günstigen" Lipoproteinmustern im Blut (G. Samsioe; Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease; Int. J. of Fertil. and Menop. Studies, 38, Suppl. 1 (1993), 23-29), Hemmung der Lipideinlagerung in der Gefäßwand (T. B. Clarkson; Experimental Effects of Progesterone versus Progestins on Arterial Wall; Gynecol. Endocrinol., 6: 5 Suppl. 1 (1992), 15), Senkung des Blutdrucks durch günstige Beeinflussung des Gefäßtonus (R. A. Lobo; Estrogen and Cardiovascular Disease; Ann. New York Acad. Sciences, 592 (1990), 286-294), Reduktion des Perfusionswiderstandes in wichtigen Gefäßgebieten, Dämpfung kontraktiler 10 Reize am Gefäßmuskel (C. Jiang et al.; Acute effect of 17 β -estradiol on rabbit coronary artery contractile responses to endothelin-1; Am. J. Physiol., 263 (1992), H271-H275). Unter der Wirkung von Estrogenen setzen die Gefäßinnenwände Faktoren (Prostacyclin) frei, die der 15 Entstehung von Blutgerinnnseln entgegen wirken.

Estrogene sind ferner bei der Frau zur Erhaltung der Knochenstruktur unerlässlich. Ihr Verlust kann die Entwicklung eines Knochenabbaus (Osteoporose) bewirken 25 (C. Christiansen; Prevention and Treatment of Osteoporosis with Hormone Replacement Therapy; Int. J. of Fertil. and Menop. Studies, 38, Suppl. 1 (1993), 45-54). Die letztgenannten "zentralnervösen" und "metabolischen" Effekte der Estrogene sind ein wesentlicher Gesichtspunkt 30 der HRT.

Bei allen positiven Aspekten der Estrogentherapie gibt es ungelöste Probleme, welche die therapeutische Anwendung von Estrogenen einschränken oder unerwünschte Wirkungen 35 beinhalten.

Natürliche Estrogene (Estradiol, Estron, Estronsulfat, Ester von Estradiol, Estriol) werden bei oraler Anwendung nur zum geringsten Teil bioverfügbar (K. B. Lokind et al.; Oral bioavailability of 17 β -estradiol and various ester prodrugs in the rat; Int. J. Pharmaceutics, 76 (1991), 177-182). Dieser Anteil ist individuell so variabel, daß generelle Dosisempfehlungen nicht möglich sind. Eine Verwendung natürlicher Estrogene (Estradiol) für hormonale Kontrazeption wurde wegen dieser pharmakokinetischen Gegebenheiten negativ beurteilt (W. Kuhnz et al.; Pharmacokinetics of Estradiol, Free and Total Estrone, in Young Women Following Single Intravenous and Oral Administration of 17 β -Estradiol; Arzneimittel-Forschung/Drug Res., 43(II), 9, (1993), 966-973). Problematisch ist auch die rasche Eliminierung der Substanzen aus dem Blut. Die Estrogensubstitution in der HRT muß sehr oft individuell angepaßt werden. Die Entwicklung von Estradiolprodrugs mit dem Ziel, die orale Bioverfügbarkeit zu verbessern, führte zu negativen Ergebnissen (K. B. Lokind et al.; siehe oben).

Synthetische Estrogene weisen gleichfalls erhebliche Nachteile auf. Das wichtigste synthetisch abgewandelte estrogene Steroid ist das Ethinylestradiol (EE). Dieses Estrogen ist beherrschend in der oralen hormonalen Kontrazeption. Neben EE wird in wenigen Fällen das Mestranol eingesetzt, welches ein "Prodrug" ist und im Organismus zu EE verstoffwechselt wird (J. W. Goldzieher; Selected aspects of the pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estrogens and their clinical implications; Am. J. Obstet. Gynecol., 163 (1990), 318-322). EE ist bei oraler Applikation (Mensch) viel besser bioverfügbar als die o. g. natürlichen Estrogene, allerdings variiert die orale Bioverfügbarkeit individuell außerordentlich stark. Goldzieher betonte unter pharmakodynamischen Gesichtspunkten die negative Bedeutung der Variation der Fläche unter der

Kurve (AUC, area under the curve), der Halbwertszeit und der Zeit bis zu maximalen Blutspiegeln. Die höchste in dieser Studie gefundene AUC von 0-24 Stunden nach der Applikation war 2121 pg x h/ml. Der niedrigste AUC war 5 284 pg x h/ml. Eine ähnliche Streubreite der AUC um den Faktor 6 bis 7 ist auch in der Arbeit von Hümpel et al. beschrieben (M. Hümpel et al.; Comparison of Serum Ethinyl Estradiol, Sex-Hormone-Binding Globulin, Corticoid-Binding Globulin and Cortisol Levels in Women 10 Using Two Low-Dose Combined Oral Contraceptives; Horm. Res., 33 (1990), 35-39).

Bei oraler Anwendung gelangen Wirkstoffe nach Resorption aus dem Darmlumen über die Leber in den Organismus. Für 15 estrogene Wirkstoffe ist diese Tatsache von besonderer Bedeutung, da die Leber ein Erfolgsorgan für Estrogene ist und deren orale Gabe zu starken Estrogeneffekten in der Leber führt. Zu den Sekretionsaktivitäten, die in der menschlichen Leber durch Estrogene reguliert werden, gehören u. a. die Synthesen der Transportproteine CBG, SHBG, TBG, das Angiotensinogen, verschiedene Faktoren, 20 die in der Physiologie der Blutgerinnung eine wichtige Rolle spielen und Lipoproteine.

25 Werden dem weiblichen Organismus natürliche Estrogene unter Umgehung der Leberpassage zugeführt, z. B. durch transdermale Applikation, so bleiben die genannten Leberfunktionen praktisch unverändert (U. Larsson-Cohn et al.; Some biochemical consequences of post-menopausal hormone 30 replacement treatment; in: The Controversial Climacteric, Ed: P. A. van Keep et al.; MTP Press Ltd. (1982)). Therapeutisch äquivalente Dosen natürlicher Estrogene führen bei oraler Applikation zu deutlichen Reaktionen hepatischer Parameter: Anstieg von SHBG, CBG, Angiotensinogen, 35 HDL (high density lipoproteins) (J. C. Stevenson et al.; Oral Versus Transdermal Hormone Replacement Therapy; Int.

J. of Fertil. and Menop. Studies, 38, Suppl. 1 (1993), 30-35). Deutlich stärker ausgeprägt als bei natürlichen Estrogenen sind entsprechende hepatische Estrogeneffekte bei equinen Estrogenmischungen (sog. konjugierte Estrogene) (C. A. Mashchak et al.; Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations; Am. J. Obstet. Gynecol., 144 (1982) 511-518). Noch stärkere hepatische Estrogenität besitzen das Ethinyl-Estradiol und das DES. Bezogen auf antigenadotrope Eigenschaften ist das EE in der Leber ca. 8-10 mal stärker estrogen wirksam als oral verabreichte natürliche Estrogene. Es liegt also eine sehr ungünstige Dissoziation von Eigenschaften vor (B. von Schoultz et al.; Estrogen Therapy and Liver Function - Metabolic Effects of Oral and Parenteral Administration; The Prostate, 14 (1989), 389-395).

Folgende Beobachtung zeigt, daß unerwünschte hepatische Estrogeneffekte nicht durch Dosisreduktion von EE in Kontrazeptiva vermeidbar sind. Die Reduktion von 30 µg auf 20 µg EE jeweils in Kombination mit 150 µg des gleichen Gestagens ergab nach 3 Monaten keine Reduktion der erheblich gestiegenen Angiotensinspiegel und allenfalls marginal reduzierte Werte nach 6 Monaten (A. Basdevant et al.; Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinylestradiol dose from 30 mcg to 20 mcg in oral contraceptives containing desogestrel; Contraception, 48 (1993), 193-204).

Im Falle der Estrogentherapie mit hoch dosierten Estrogenen bei Männern, die an Prostatacarcinom erkrankt sind, sind thromboembolische Komplikationen mit tödlichem Ausgang eine bekannte Komplikation (B. von Schoultz et al.; siehe oben).

In abgeschwächter Form bestimmt das Nebenwirkungspotential des EE in der Leber die Strategie der oralen hormonalen Kontrazeption.

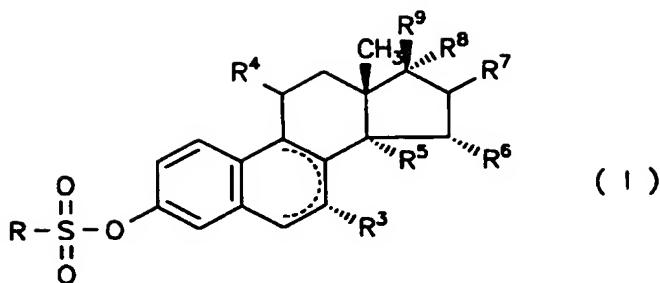
- 5 Im Hinblick auf erwünschte kontrazeptive Effekte sowie die Erhaltung des monatlichen Menstruationsgeschehens einerseits und die Beachtung eines erheblichen Potentials von Nebenwirkungen andererseits, ist die schwere Steuerbarkeit der erwünschten Blutspiegel von EE ein großes
- 10 Problem im Sinne einer Gratwanderung. Möglicherweise kann ein erheblicher Prozentsatz von Frauen orale Kontrazeptiva nicht anwenden, weil entweder Blutungsanomalien oder estrogenbedingte Nebenwirkungen die Akzeptanzgrenze überschreiten.
- 15 Unter hormonalen Kontrazeptiva steigt das Risiko, bestimmte kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden und zu sterben, deutlich an (V. Wynn; Oral contraceptives and coronary disease; J. Reprod. Med., 36, Suppl. 3, (1991), 219-225). Da entsprechende Risiken altersabhängig sind (J. I. Mann; Oral contraceptives and myocardial infarction in young women; Pharmacol. steroid. Contracept. Drugs, Editors S. Garrattini und H. W. Berendes, Raven Press, New York, (1977), 289-296), haben verschiedene Gesundheitsbehörden davor gewarnt, hormonale Kontrazeptiva bei Frauen einzusetzen, die älter sind als 35 Jahre. Eklatische kardiovaskuläre Risiken bestehen bei Raucherinnen oberhalb von 35 Jahren, die hormonale Kontrazeptiva anwenden (F. A. Leidenberger; Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, 382-383; J. I. Mann, siehe oben). Im Vergleich zu Kontrollpopulationn ist das Risiko tödlicher Kreislauferkrankungen bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva um den Faktor 5 - 6 erhöht F.A. (Leidenberger, siehe oben). Diese Daten belegen, daß bei erheblichen Untergruppen geschlechtsreifer Frauen,

herkömmliche hormonale Kontrazeptiva nicht oder nur mit unvertretbar hohem Risiko angewandt werden können.

Nach dem Stand der Wissenschaft ist die geschilderte
5 Problematik dem Estrogenanteil in hormonalen
Kontrazeptiva, nicht dem Gestagenanteil zuzuordnen
(Skouby et al.; J. Obstet. Gynekol.; (1990), 1535-1537).
Ein "Consens-meeting" kam zu der Feststellung, daß das
Risiko von tödlchen Myokardinfarkten unabhängig von der
10 Dauer der Anwendung besteht. Diese Feststellung belegt,
daß die zum Tode führende Gerinnungsbildung nicht etwa
durch chronische Schädigungen der Arterienwände im Herzen
erfolgt (Arteriosklerose), sondern durch akute Einflüsse
auf Haemostasefunktionen in der Leber (R. A. Lobo, siehe
15 oben). Die Reduktion von Estrogenwirkungen in der Leber
erscheint daher geeignet, die geschilderten Risiken der
hormonalen Kontrazeption und die geschilderten
Anwendungsbeschränkungen zu eliminieren. Für natürliche
Estrogene, d. h. Estrogene mit im Vergleich zu EE
20 geringerer hepatischer Estrogenität, werden die für EE
beschriebenen Risiken ausdrücklich ausgeschlossen (R. A.
Lobo, siehe oben).

Die HRT mit natürlichen Hormonen erfordert mit der heutigen Technologie durchweg individuelle Dosisanpassungen.
25 Entsprechende Behandlungen sind mit großen Unsicherheiten behaftet und beinhalten konkret die Gefahr von Über- und Unterdosierung.

30 Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zu-
grunde, Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate zu schaffen,
welche die genannten nachteiligen Effekte und Nebenwir-
kungen nicht zeigen.
35 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß
Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate der allgemeinen Formel I



5 zur Verfügung gestellt werden,
worin
R eine R¹R²N-Gruppe ist,
worin R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasser-
stoffatom, einen C₁-C₅-Alkylrest oder zusammen mit dem N-
10 Atom einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen
oder einen Morpholinorest bedeuten,
R³ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-
Atomen ist,
R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine
15 veresterte Hydroxygruppe, eine Halogenalkylgruppe mit 1-5
C-Atomen oder eine Alkoxygruppe mit 1-5 C-Atomen
darstellt,
R⁵ und R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine
Methylengruppe bedeuten,
20 R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom
oder eine Hydroxygruppe darstellen
und der Ring B gegebenenfalls eine oder zwei
Doppelbindungen enthält
oder gegebenenfalls
25 R⁸ ein Alkinylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen ist
oder
R⁸ und R⁹ zusammen ein Sauerstoffatom darstellen oder
R⁵ und R⁸ eine Vinylen- oder Ethylengruppe darstellen.

Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate,
welche am C-Atom 3 eine R-SO₂-O-Gruppierung tragen und
worin R die oben angegebene Bedeutung hat, können
gegebenenfalls weitere Doppelbindungen zwischen den C-
5 Atomen 6 und 7, 7 und 8, 8 und 9, 9 und 11, 8 und 14, 14
und 15 und/oder 15 und 16 enthalten.

Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate,
welche am C-Atom 3 eine R-SO₂-O-Gruppierung tragen und
10 worin R die oben angegebene Bedeutung hat, können
gegebenenfalls Oxogruppen an den C-Atomen 6, 7, 11, 15,
16 und/oder 17 tragen.

Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate,
15 welche am C-Atom 3 eine R-SO₂-O-Gruppierung tragen und
worin R die oben angegebene Bedeutung hat, können weitere
Hydroxygruppen an den C-Atomen 6, 7, 9, 11, 14, 16
und/oder 17 tragen, wobei diese Hydroxygruppen
gegebenenfalls verestert oder verethert sein können.

20 Die Veresterung erfolgt dabei mittels üblicher Derivate
physiologisch verträglicher anorganischer und organischer
Säuren. Diese sind beispielsweise Phosphorsäure,
Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure,
Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure,
25 Valeriansäure, Adipinsäure und Benzoesäure.
Weitere verwendbare Säuren sind beispielsweise in
Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten
224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966,
und Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-
30 5 (1977) beschrieben.
Die Veretherung erfolgt mittels üblicher Derivate
aliphatischer Alkohole mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen.

35 Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate,
welche am C-Atom 3 eine R-SO₂-O-Gruppierung tragen und
worin R die oben angegebene Bedeutung hat, können

gegebenenfalls an den C-Atomen 6, 7, 11, 14, 15, 16 und/oder 17 durch Alkyl-Reste, Alkyldien-Reste, Alkenyl-Reste und Alkinyl-Reste mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein, wobei diese Reste ihrerseits in 5 gleicher Weise mit Alkyl-, Alkyldien-, Alkenyl- oder Alkinyl-Resten oder mit Halogen substituiert sein können.

Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, welche am C-Atom 3 eine R-SO₂-O-Gruppierung tragen und 10 worin R die oben angegebene Bedeutung hat, können gegebenenfalls durch Alkylen-Reste oder Alkinylen-Reste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen zwischen den C-Atomen 14 und 15 oder 14 und 17 substituiert sein.

15 Erfindungsgemäße 3-Amidosulfonat-Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, welche am C-Atom 3 eine R-SO₂-O-Gruppierung tragen und worin R die oben angegebene Bedeutung hat, sind beispielsweise

20 17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-diethylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl 25 pyrrolidinosulfonat,
17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl morpholinosulfonat,
17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-methylamidosulfonat,
30 17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl amidosulfonat,
17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-35 pentaen-3-yl N,N-diethylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-

3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,
11 β -Chlormethoxy-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl
N,N-dimethylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-14 α ,17 α -vinylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl
5 N,N-diethylamidosulfonat,
14 α ,17 α -Ethylen-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl
pyrrolidinosulfonat,
16 α ,17 β -Dihydroxy-14 α ,17 α -ethylen-estra-1,3,5(10)-trien-
3-yl N,N-diethylamidosulfonat,
10 17 β -Hydroxy-7 α -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,11 β -diyl 3-
N,N-dimethylamidosulfonat-11-nitrat,
17 β -Hydroxy-11 β -methoxy-19-nor-17 α -pregn-1,3,5(10)-trien-
20-in-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-1,3,5(10)-trien-20-in-3-yl
15 amidosulfonat,
17 β -Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-1,3,5(10)-trien-20-in-3-yl
N-methylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl N,N-
diethylamidosulfonat,
20 17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl N,N-
dimethylamidosulfonat,
17 α -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-8-tetraen-
3-yl Amidosulfonat,
17-Oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-Methylamidosulfonat,
25 17-Oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,
11 β -Methoxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl
Amidosulfonat,
17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-
Methylamidosulfonat,
30 17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,
17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl
Amidosulfonat,
17 α -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,
Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diyl 3-Amidosulfonat, 17-
35 pentanoat,
Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diyl 3,17-Diamidosulfonat,

16 α , 17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Diethylamidosulfonat,
16 α , 17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Dimethylamidosulfonat,
5 16 α , 17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Morpholinosulfonat,
16 α , 17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-Methylamidosulfonat,
16 α , 17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl
10 Amidosulfonat,
11 β -Chlormethoxy-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,
17 β -Hydroxy-14 α , 17 α -vinylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,
15 14 α , 17 α -Ethylen-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-Methylamidosulfonat,
14 α , 17 α -Ethylen-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-Methylamidosulfonat,
16 α , 17 β -Dihydroxy-14 α , 17 α -ethylen-estra-1,3,5(10)-trien-
20 3-yl Amidosulfonat,
17 β -Hydroxy-7 α -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,11 β -diyl 3-Amidosulfonat-11-nitrat,
17 β -Hydroxy-11 β -methoxy-19-nor-17 α -pregn-1,3,5(10)-trien-20-in-3-yl Amidosulfonat,
25

Besonders bevorzugt sind ferner Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate der allgemeinen Formel I, wobei R⁷ und R⁹ Hydroxygruppen bedeuten.

30 Besonders bevorzugt sind Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate der allgemeinen Formel I, wobei R⁵ und R⁶ zusammen eine Ethylen- oder Methylengruppe darstellen.

35 Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Estra-1,3,5(10)-Derivate sind

17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl
N,N-diethylamidosulfonat,

16 α ,17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-
dimethylamidosulfonat,

5 17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl
N,N-dimethylamidosulfonat und
16 α ,17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-
diethylamidosulfonat.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein
Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Estra-
1,3,5(10)-trien-Derivate, welches sich dadurch
auszeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein
Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat mit einem entsprechend
15 substituierten Amidosulfonylchlorid unter Veresterung der
3-OH-Gruppe des Estra-1,3,5(10)-trien-Derivats umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in einem 2-Phasen-
system in Gegenwart eines quartären Ammoniumsalzes als
20 Phasen-Transfer-Katalysator. Die Umsetzung erfolgt bei
Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100°C. Als
Lösungsmittel werden übliche 2-Pasen-Systeme, wie
Chloroform-Wasser, Dichlormethan-Wasser, Toluol-Wasser
u.a. verwendet.

25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind
pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff
Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate der allgemeinen Formel I
enthalten, wobei diese Zusammensetzungen gegebenenfalls
30 geeignete Hilfs- und Trägerstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen
enthalten gegebenenfalls zusätzlich eines oder mehrere
der bereits erwähnten Gestagene, wie z. B.
35 Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden, Drosperiorenon,

Norethisteron, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat,
Dienogest.

Ferner können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zu-
5 sammensetzungen in Form von Mehrstufen- oder Kombinati-
onspräparaten vorliegen.

Das Kombinationspräparat zur Kontrazeption besteht
beispielsweise aus einer ersten Stufe, die eine Kombi-
10 nation mehrerer Komponenten, nämlich einem biogenen
Estrogen, einem synthetischen Estrogen, einem Gestagen
und/oder einem erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-
Derivat sowie gegebenenfalls einer oder mehreren weiteren
Stufen, die aus einem pharmazeutisch unbedenklichen Pla-
15 cebo oder einem biogenen oder synthetischen Gestagen oder
einem biogenen oder synthetischen Estrogen oder einem
erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat oder aus
einer Kombination aus mehreren Komponenten, nämlich einem
biogenen Estrogen, einem synthetischen Estrogen, einem
20 Gestagen, einem erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-
Derivat oder einer Kombination aus synthetischen Estroge-
nen oder einem erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-
Derivat und einem Gestagen bestehen.

25 Das biogene Estrogen weist beispielsweise einen Bestand-
teil aus der Gruppe Estradiol, Estron, Estran, Estriol
und anderen biogenen Estrogenen oder mindestens eine
Verbindung, die einen der vorgenannten Estrogen-
bestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, auf.

30 Das synthetische Estrogen weist erfindungsgemäß minde-
stens einen Bestandteil aus der Gruppe Ethinylestradiol,
Mestranol und anderen synthetischen Estrogenen oder
mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten
35 Estrogenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet,
auf.

Das Gestagen weist erfindungsgemäß mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe Levonorgestrel, Desogestrel, Progesteron, Norethisteronacetat, Chlormadinonacetat,

5 Gestoden, Cyproteronacetat und anderen natürlichen und/oder synthetischen Gestagenen oder mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten Gestagenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, auf.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung zu stellen, welche zur hormonalen Kontrazeption, klimakterischen Hormonsubstitutions-Therapie und zur Behandlung gynäkologischer und andrologischer Krankheitsbilder wie
15 Mammacarinomen und Prostatacarcinomen eingesetzt werden können.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von Tabletten,
20 Tabletten mit kontrollierter Freisetzung, Dragees, Pillen, Kapseln, Filmtabletten und Filmtabletten mit kontrollierter Freisetzung.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver oder Depotformen.

35 Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit bekannten Hilfsstoffen, bei-

spielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder

5 Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxyldimethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

10 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

15 Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

20 Wegen der schwerwiegenden Nachteile der herkömmlichen auf medizinischem Gebiet eingesetzten Estrogenderivate besteht jedoch ein dringendes Bedürfnis nach Verbindungen, welche die oben genannten Nachteile nicht aufweisen.

25 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen, welche EE hinsichtlich estrogener Wirksamkeit übertreffen, aber bei maximalen genitalen Estrogeneffekten im Uterus, hepatisch nicht stärker estrogen sind als das natürliche Estrogen Estradiol.

30 Durch diese Konstellation werden mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die therapeutischen

Eigenschaften im Vergleich zu natürlichen und synthetischen Estrogenen entscheidend verbessert.

Kontrazeptiva, welche die erfindungsgemäßen Estra-
5 1,3,5(10)-trien-Derivate enthalten, sind geeignet,
Anwendungsbeschränkungen für hormonale Kontrazeption
völlig neu zu definieren, da sie weniger oder keine
Wirkung auf das Haemostasesystem haben.

10 Kontrazeptiva, welche die erfindungsgemäßen Estra-
1,3,5(10)-trien-Derivate enthalten, können wegen
dramatisch gesenkter Estrogeneffekte so hoch dosiert
werden, daß auch eine bessere Zykluskontrolle als mit
herkömmlichen EE-Kontrazeptiva möglich ist.

15 Die Anwendung von EE für die Hormonsubstituions-Therapie
wird wegen der Nebenwirkungsproblematik z. Z. strikt
abgelehnt. Mit den erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-
trien-Derivaten bestehen die für die nicht natürlichen
20 (biogenen) Estrogene bestehenden Risiken nicht mehr. Im
Vergleich zu den heute in der Hormonsubstituions-Therapie
dominierenden natürlichen Estrogenen besthet der Vorteil
einer weit überlegenen Steuerbarkeit, da die orale
Bioverfügbarkeit definiert ist und nicht wie bei den
25 biogenen Estrogenen individuell stark unterschiedlich
ist.

Der Nachweis der hepatischen Estrogenität erfolgte an
ovariektomierten Ratten. Die Versuchstiere, adulte weib-
30 liche Ratten (Züchter: HSD/WIN:WU), werden ovariekтомiert
(Tag -14). Zwei Wochen später beginnt die Behandlung
durch 1 mal tägliche orale Applikation der jeweiligen
Testsubstanzen.

35 Die Zuordnung der einzelnen Tiere zu ihren Gruppen erfolgte durch Randomisierung. Der Versuch wurde als Block-

versuch durchgeführt. Die Tiere wurden vor Versuchsbeginn und bei Versuchsende gewogen.

Behandlungsbeginn ist definiert als Tag 1 (=d1), Behandlungsende ist Tag 7 (=d7), am Tag 8 wurden die Tiere getötet, verschiedene Organe (Uteri, Nebennieren, Leber) entnommen, gewogen und für weitere Untersuchungen tiefgekühlt (-196°C) weitergegeben.

5 10 Blut wurde in Ethernarkose vor der Behandlung (d0) bzw. (d4) und (d8) aus dem retrobulbären Plexus entnommen. Im gewonnenen Serum wurden IGF₁, Angiotensin I, Cholesterin und HDL-Cholesterin bestimmt.

15 Bestimmungsmethoden:
IGF₁ - RIA Firma bioMérieux;
Angiotensin - Modifizierter RIA für Reninaktivität, Firma Sorin;
Cholesterin/HDL - enzymatische Tests, photometrische Be-
stimmung, Reagentien Firma Dr. Bruno Lange GmbH.

20 25 Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

25 30 35 Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate entsprechen bei oraler Applikation der uterinen Wirksamkeit von Ethinylestradiol (EE) oder übertreffen dieses in der Wirksamkeit. Gleichzeitig werden die Parameter der hepatischen Estrogenität nicht oder signifikant geringer beeinflußt als bei vergleichbaren Dosierungen von Ethinylestradiol (EE). Ferner ist zu beobachten, daß die Blutspiegel der erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate wesentlich höher sind als die der vergleichbaren Substanzen Estradiol (E2), Ethinylestradiol (EE) und Estriol (E3).

Tabelle 1:
Orale Estrogeneffekte
 Beeinflussung der Sexualfunktion und der hepatischen Parameter

Substanz	Dosierung (μ g/Tier/Tag) p.o.	Uterusgewicht (mg)	Gesamt- Cholesterin (mg/dl Plasma)	HDL- Cholesterin (mg/dl Plasma)	Angiotensin I (ng/mg Plasma)	Blutspiegel (pg/ml Serum)
Estradiol (E2)	10	182	84,3	54,1	344,6	19,2
Ethinyl- estradiol (EE)	10	353	41,9	24,3	639,6	28,9
Estriol (E3)	10	302	70,9	42,7	495,9	8,815
J 983	10	349	75,5	48,3	413,2	33,2
J 989	10	183	95,8	52,5	412,9	42,875
J 982	10	193	83,3	50,8	421,5	46,4
J 984	10	246	89,6	47,8	405,3	75,8

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1:

5 Allgemeine Herstellungsvorschrift für N,N-disubstituierte
3-Amidosulfonate von Estra-1,3,5(10)-trien-Derivaten

Zu einem Gemisch eines geeigneten organischen Lösungsmittels und Wasser gibt man unter heftigem Rühren das zu
10 veresternde Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat, Alkali- oder Erdalkalihydroxid und quartäres Ammoniumsalz als Phasentransfer-Katalysator.

Man röhrt so lange weiter, bis der analytische Nachweis (Dünnschicht-Chromatographie) einen vollständigen Verlauf
15 der Veresterung anzeigt, wobei gegebenenfalls zwecks Verkürzung der Reaktionszeit bei Temperaturen von 50°C bis 100°C gearbeitet werden kann.

Danach werden die beiden Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird nachextrahiert und die vereinigten organischen
20 Extrakte wäscht man nacheinander mit verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Anschließend wird der Extrakt über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.
25

Beispiel 2 (= J 983):

Herstellung von 17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-
30 1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Diethylamidosulfonat

2 g 14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden mit 30 ml Toluol, 4 ml Wasser, 0,32 g Benzyltriethylammoniumchlorid, 2,94 ml N,N-Diethylamidosulfonylchlorid und 2,1 ml 40%iger Natronlauge suspendiert
35

und unter Röhren zwei Stunden lang auf eine Innentemperatur von 80°C erwärmt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird wie in Beispiel 1 angegeben aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wird 5 an Kieselgel (Korngröße 0,063 bis 0,2 mm) chromatographiert. Nach Elution mit Chloroform/Ethylacetat 9:1 und Umkristallisation aus Methanol erhält man die Titelverbindung.

Fp.: 68-73 °C; $^1\text{H-NMR}$: 0,26 (m, CH_2), 0,99 (s, 18-H),
10 3,38 (q, 7,2 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$), 3,55 (dd, $\Sigma 16$ Hz), 7,31 (d, 8,8 Hz, 1-H) ppm (CDCl_3).

Beispiel 3 (= J 989)

Herstellung von $16\alpha,17\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-15 3-yl N,N-Dimethylamidosulfonat

Zu einer Lösung von 2 g Estriol in 800 ml Toluol bei einer Temperatur von 80°C gibt man unter Röhren 120 ml Wasser, 1,58 g Benzyltriethylammoniumchlorid, 7,44 ml N,N-Dimethylamidosulfonylchlorid und 4 ml 40%ige Natronlauge. Man erwärmt weiter auf 80°C. Während dieser Zeit wird der pH-Wert 10 der Reaktionslösung durch Zugabe von 40%iger Natronlauge aufrechterhalten. Nach vollständiger Umsetzung der Ausgangsverbindungen kühlt man auf Raumtemperatur ab und arbeitet wie in Beispiel 1 angegeben auf.

Der erhaltene Rückstand wird aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert und ergibt die Titelverbindung.

Fp.: 180-181 °C; $^1\text{H-NMR}$: 0,67 (s, 18-H), 2,89 (s, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3,32 (m, 17-H), 3,84 (m, 16-H), 4,64, 4,71 (jeweils d, jeweils 4,9 Hz, OH), 7,34 (d, 8,8 Hz, 1-H) ppm ($\text{D}_6\text{-DMSO}$).

Beispiel 4 (= J 982):

Herstellung von 17β -Hydroxy- $14\alpha,15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Dimethylamidosulfonat

1 g 17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien,
2,4 g Natriumhydroxid, 0,24 g Triethylbenzylammonium-
chlorid und 3,6 ml N,N-Dimethylamidosulfonylchlorid
werden wie in Beispiel 1 beschrieben in einem Gemisch aus
5 30 ml Dichlormethan und 6,6 ml Wasser zur Reaktion
gebracht. Nach Aufarbeitung, chromatographischer
Reinigung und Umkristallisation des Reaktionsproduktes
aus Aceton erhält man die Titelverbindung.
Fp.: 193-196 °C; $^1\text{H-NMR}$: 0,255 (m, CH_2), 0,99 (s, 18-H),
10 2,98 (s, CH_3 -N), 3,55 (dd, Σ 16 Hz, 17-H), 7,32 (d, 8,6 Hz, 1-
H) ppm (CDCl_3)

Beispiel 5 (= J 984):
Herstellung von 16 α ,17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-
15 3-yl N,N-Diethylamidosulfonat

2 g Estriol, 5,2 g Natriumhydroxid, 1,72 g
Triethylbenzylammoniumchlorid und 9,75 ml N,N-
Diethylamidosulfonylchlorid werden wie in Beispiel 1
20 beschrieben in einem Gemisch aus 800 ml Toluol und 128 ml
Wasser zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung,
chromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus
Aceton erhält man die Titelverbindung.
Fp.: 121-124 °C; $^1\text{H-NMR}$: 0,67 (s, 18-H), 1,11 (t, 7,1 Hz,
25 CH_3 - CH_2 -N), 3,33 (q, 7,1 Hz, CH_3 - CH_2 -N), 3,83 (m, 16-H),
4,65, 4,72 (jeweils d, 4 Hz, 3,5 Hz, 16-OH, 17-OH), 7,33
(d, 8,4 Hz, 1-H) ppm (D_6 -DMSO).

Beispiel 6:
30 Allgemeine Herstellungsvorschrift für N-monosubstituierte
und N-unsubstituierte 3-Amidosulfonate von Estra-1,3,5-
(10)-trien-Derivaten.
Zu einer Lösung des Estra-1,3,5(10)-trien-Derivats in
einem geeigneten Lösungsmittel (Dichlormethan, Pyridin
35 oder Dimethylformamid) gibt man unter Rühren nacheinander

eine Base (Triethylamin oder 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin) und das N-mono-oder N-unsubstituierte Amidosulfonylchlorid. Hierbei soll die Reaktions-temperatur + 20°C nicht überschreiten. Nach 1 - 3 Stunden 5 ist dünnsschichtchromatographisch vollständiger Umsatz des Ausgangsmaterials festzustellen. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit verdünnter wäßriger Chlorwasser-stoffsäure, mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogen-carbonatlösung und Wasser gewaschen, mit wasserfreiem 10 Natriumsulfat getrocknet und im Vakkumrotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulen-chromatographie an Kieselgel und/oder Umkristallisation gereinigt.

15 Beispiel 7 (= J 1044)
Herstellung von 14α, 15α-Methylenestradiol 3-(N-Methyl)amidosulfonat
Entsprechend Beispiel 6 bringt man 14α, 15α-Methylenestron (1,17 g) in einer Lösung aus Pyridin (12,7 ml) und 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin (5,1 g) mit (N-Methyl)amidosulfonylchlorid (1 ml) zur Reaktion. Nach 20 Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform/Ethylacetat 9/1) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei 14α, 15α-Methylenestron-(N-Methyl)amidosulfonat anfällt.
Unter Argonschutz, Feuchtigkeitsausschluß und Rühren wird 25 eine Boranlösung (25 ml), die aus Natriumborhydrid (1 g) und Bortrifluorid - Diethylether - Komplex (3,5 ml) in Tetrahydrofuran (44 ml) hergestellt wurde, bei 0°C bis +5°C portionsweise zu einer Lösung des 14α, 15α-Methylenestron-(N-Methyl)amidosulfonats (809,5 mg) in 30 Tetrahydrofuran (15 ml) gegeben. Nach 20-stündigem Stehen bei 0°C bis +5°C tropft man die Reaktionslösung in Eis-wasser ein. Nach Aufarbeitung, Säulenchromatographie 35

(Chloroform/Ethylacetat 9/1) und Umkristallisation aus Aceton erhält man die Titelverbindung.

Fp. 192-193,5°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,20 (m, CH_2), 0,2555 (m, CH_2),

0,89 (s, H-18), 2,71 (d, 3,8 Hz, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 3,43 (m, H-17),

5 4,43 (d, 5,3 Hz, OH), 7,39 (d, 8,5 Hz, H-1), 8,12 (m, NH)
ppm (D₆-DMSO).

Beispiel 8 (= J 1011):

Herstellung von Estron - (N-Methyl)amidosulfonat

10 Entsprechend Beispiel 6 bringt man Estron (3 g) in einer Lösung aus Dichlormethan (1200 ml) und Triethyamin (28,2 ml) mit N-Methylamidosulfonylchlorid (3 ml) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei die Titelverbindung anfällt.

15 Fp. 192,5-196,5°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,91 (s, H-18), 2,95 (d, 5,1 Hz, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 4,58 (m, NH), 7,30 (d, 8,2 Hz, H-1) ppm (CDCl_3).

Beispiel 9 (= J 1012):

20 Herstellung von Estradiol - (N-Methyl)amidosulfonat
Estron - (N-Methyl)amidosulfonat (1 g) wird in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran (20 ml) und Methanol (20 ml) mit Natriumborhydrid (624,2 mg) reduziert. Nach Aufarbeitung kristallisiert man das Rohprodukt aus Aceton/n-Hexan um, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

25 Fp. 194 - 198,5°C, $^1\text{HNMR}$: 0,78 (s, H-18), 2,94 (d, 5,2 Hz, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 4,53 (m, NH), 3,73 (dd, $\Sigma 16,9$ Hz, H-17), 7,30 (d, 8,4 Hz, H-1) ppm (CDCl_3).

30

Beispiel 10 (= J 1036)

Herstellung von 17 α -Ethinylestradiol-3-(N-Methyl)-amidosulfonat

35 Entsprechend Beispiel 6 bringt man 17 α -Ethinylestradiol-17-trimethylsilylether (1 g) in einer Lösung aus

Dichlormethan (25 ml) und 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin (3,3 g) mit (N-Methyl)amidosulfonylchlorid (0,72 ml) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung (die Reaktionslösung wird 5 Stunden mit wässriger 1:1 verdünnter Chlorwasserstoffsäure gerührt, bis der Silylether vollständig gespalten ist) wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/Chloroform/Methanol 80/15/5) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei die Titelverbindung anfällt.

Fp. 156 - 162,5°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,88 (s, H-18), 2,61 (s, $\equiv\text{CH}$), 2,94 (d, 5,2 Hz, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 4,53 (m, NH), 7,31 (d, 8,8 Hz, H-1) ppm (CDCl_3).

Beispiel 11 (= J 994):
Herstellung von Estron-Amidosulfonat
Estron (1 g) wird in Dimethylformamid (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man Amidosulfonylchlorid (2,14 g). Nach 6-stündigem Röhren wird mit Wasser gefällt und das Produkt aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhält.
Fp. 199 - 202°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,83 (s, H-18), 7,35 (d, 8,7 Hz, H-1), 7,9 (s, NH_2) ppm ($\text{D}_6\text{-DMSO}$).

Beispiel 12 (= J 995):
Herstellung von Estradiol-3-Amidosulfonat
Estron-Amidosulfonat (1,4 g) wird in einer Lösung aus Tetrahydrofuran (28 ml) und Methanol (28 ml) mit Natriumborhydrid (960 mg) reduziert. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Aceton umkristallisiert, wobei die Titelverbindung anfällt.
Fp. 211 - 213°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,67 (s, H-18), 3,53 (t, d 7,9 Hz, 4,7 Hz, H-17), 4,55 (d, 4,8 Hz, OH), 7,34 (d, 8,6 Hz, H-1), 7,90 (s, NH_2) ppm ($\text{D}_6\text{-DMSO}$).

Beispiel 13 (= J 1018):

Herstellung von $14\alpha, 15\alpha$ -Methylenestradiol-3-Amidosulfonat

5 Entsprechend Beispiel 6 bringt man $14\alpha, 15\alpha$ -Methylenestradiol-17-tert.Butyldimethylsilylether (100 mg) in einer Lösung aus Dichlormethan (3 ml) und 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin (180 mg) mit Amidosulfonylchlorid (145 mg) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Toluen/Aceton 4/1) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei man $14\alpha, 15\alpha$ -Methylen- 17β -tert.butyl-dimethylsilyloxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-Amidosulfonat erhält.

10 15 $14\alpha, 15\alpha$ -Methylen- 17β -tert.butyl-dimethylsilyloxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-Amidosulfonat (2,2 g) wird in Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man ein Gemisch aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran 3/1/1 (220 ml). Die Reaktionslösung lässt man 7 Tage bei Raumtemperatur stehen, dann wird aufgearbeitet, das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 3/2) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert.

15 Fp. 210 - 214°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,20 (m, CH_2), 0,26 (m, CH_2), 0,89 (s, H-18), 3,4 (m, H-17), 4,41 (d, 5,2 Hz, OH) 7,39 (d, 8,8 Hz, H-1), 7,90 (s, NH_2) ppm (D_6 -DMSO).

Beispiel 14 (= J 1028):

30 Herstellung von 17α -Ethinylestradiol-3-Amidosulfonat
Entsprechend Beispiel 6 bringt man 17α -Ethinylestradiol-17-Trimethylsilylether (1,5 g) in einer Lösung aus Dichlormethan (40 ml) und Triethylamin (16 ml) mit Amidosulfonylchlorid (8 g) zur Reaktion. Nach Spaltung der Silylethergruppe und Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform/Ethylacetat

7/3) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei die Titelverbindung anfällt.

Fp. 209 - 211°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,76 (s, H-18), 3,35 (s, $\equiv\text{CH}$), 5,35 (s, OH), 7,35 (d, 8,7 Hz, H-1), 7,89 (s, NH_2) ppm

5 (D6-DMSO).

Beispiel 15 (= J 1034):

Herstellung von Estriol-3-Amidosulfonat

10 Entsprechend Beispiel 6 bringt man Estriol-16,17-Bis-tert.butyl-dimethylsilylether (2 g) in einer Lösung aus Dichlormethan (13 ml) und Triethylamin (15,5 ml) mit Amidosulfonylchlorid (7,9 g) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt analog Beispiel 13 einer 15 Silyletherspaltung unterworfen, die isolierte Substanz säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform/Methanol/Essigsäure 90/13/1) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei die Titelverbindung anfällt.

Fp. 208 - 213°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,67 (s, H-18), 3,30 (m, H-17), 3,84 (m, H-16), 4,7 (m, OH), 7,32 (d, 8,4 Hz, H-1) ppm 20 (D6-DMSO).

Beispiel 16 (= J 1040):

25 Herstellung von Estriol-3-(N-Methyl)amidosulfonat Entsprechend Beispiel 6 bringt man Estriol-16,17-Bis-tert.butyl-dimethylsilylether (1,7 g) in einer Lösung aus Dichlormethan (51 ml) und 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin (4,05 g) mit (N-Methyl)amidosulfonylchlorid 30 (0,87 ml) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Toluen/Chloroform/Methanol 80/15/5) und danach analog Beispiel 13 einer Silyletherspaltung unterworfen. Säulenchromatographie der isolierten Substanz (Chloroform/Methanol/Essigsäure 90/13/1) und Umkristallisation aus Aceton/n-35 Hexan ergab die Titelverbindung.

Fp. 199 - 202°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,67 (s, H-18), 2,70 (s, NH-CH₃), 3,30 (m, H-17), 3,84 (m, H-16), 4,7 (m, OH), 7,33 (d, 8,7 Hz, H-1) ppm (D₆-DMSO).

5

Beispiel 17 (= J 1050)

Herstellung von 17 α -Estradiol-3-Amidosulfonat
Entsprechend Beispiel 6 bringt man 17 α -Estradiol-tert.butyl-dimethylsilylether (1,94 g) in einer Lösung aus Dichlormethan (70 ml) und 2,6-Di-tertbutyl-4-methylpyridin (3,6 g) mit Amidosulfonylchlorid (2,75 g) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Toluuen/Aceton 4/1) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert. Das auf diese Weise erhaltene 17 α -tert.Butyl-dimethylsilyloxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-Amidosulfonat wird danach analog Beispiel 13 einer Silyletherspaltung unterworfen. Säulenchromatographie der isolierten Substanz (Toluuen/Ethylacetat/Chloroform 6/3/1) und Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan ergab die Titelverbindung.
Fp. 192 - 196°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,62 (s, H-18), 3,59 (d, 5,5 Hz, H-17), 7,36 (d, 8,8 Hz, H-1), 7,88 (s, NH₂) ppm (D₆-DMSO).

25

Beispiel 18 (= J 1010):

Herstellung von 14 α , 15 α -Methylenestrone-Amidosulfonat
Entsprechend Beispiel 6 bringt man 14 α , 15 α -Methylenestrone (765 mg) in einer Lösung aus Dichlormethan (50 ml) und Triethylamin (7,7 ml) mit Amidosulfonylchlorid (11,7 g) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform/Ethylacetat 9/1) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhält.

Fp. 191 - 195°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,40 (m, CH_2), 0,80 (m, CH_2),
1,12 (s, H-18), 7,40 (d, 8 Hz, H-1), 7,93 (s, NH_2) ppm
(D6-DMSO).

5

Beispiel 19 (= J 1021)

Herstellung von 11 β -Methoxyestrone-Amidosulfonat

Zu einer Lösung von 11 β -Methoxyestrone (2 g) in Dimethylformamid (37 ml) gibt man portionsweise Natriumhydrid (0,4 g, 80 %). Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung fügt man Amidosulfonylchlorid (6,2 g) zu und röhrt das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht. Dann wird mit Wasser gefällt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform/Aceton 7/3).
Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan ergibt die Titelverbindung.

Fp. 191 - 195°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,99 (s, H-18), 3,20 (s, CH_3O),
4,24 (m, H11), 7,26 (d, 8,7 Hz, H-1), 7,93 (s, NH_2) ppm
(D6-DMSO).

20

Beispiel 20 (= J 1038)

Herstellung von Estra-1,3,5(10)-trien-3, 17 β -diyl-3-amidosulfonat, 17-pentanoat

Estradiol-17-Pentanoat (2 g), gelöst in Dimethylformamid (37 ml), wird, wie in Beispiel 20 angegeben, mit Natriumhydrid (336 mg, 80 %) und Amidosulfonylchlorid (6,47 g) zur Reaktion gebracht. Aufarbeitung, Säulenchromatographie (Chloroform/Ethylacetat 9/1) und Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan führen zur Titelverbindung.

Fp. 107 - 108°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,78 (s, H-18), 0,87 (t, 7,3 Hz,
 $\text{CH}_3\text{-}(\text{CH}_2)_3\text{-CO}$), 2,29 (t, 7,2 Hz, $\text{C}_3\text{H}_7\text{-CH}_2\text{-CO}$), 4,63 (dd, Σ 15,5 Hz, H-17), 7,34 (d, 8,4 Hz, H-1), 7,89 (s, NH_2) ppm
(D6-DMSO).

Beispiel 21 (= J 1051):

Herstellung von 17 α -Hydroxy-14 α , 15 α -methylene-estra-1,3,5(10, 8-tetraen-3-yl-amidosulfonat

5 Entsprechend Beispiel 6 bringt man 14 α , 15 α -Methylene-17 α -trimethylsilyloxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol (100 mg) in einer Lösung aus Dichlormethan (3 ml) und 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin (180 mg) mit Amidosulfonylchlorid (145 mg) zur Reaktion. Nach Spaltung der
10 Silylethergruppe und Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 3/2) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert.
Weißen Schaum, $^1\text{H-NMR}$: 0,46 (m, CH_2), 0,92 (s, H-18), 1,28 (m, CH_2), 3,90 (d, Σ 6,0 Hz, H-17) ppm (CDCl_3), 7,35 (d, 15 8,8 Hz, H-1), 7,88 (s, NH) ppm ($\text{D}_6\text{-DMSO}$).

Beispiel 22 (= J 992)

20 Herstellung von Estron - (N,N-Dimethyl)amidosulfonat
Estron (1 g) wird mit Dichlormethan (30 ml), Wasser (3 ml), Benzyl-triethylammoniumchlorid (0,24 g), N,N-Dimethylamidosulfonylchlorid (3,6 ml) und Natronlauge (40 %, 6 ml) 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach
25 wird entsprechend Beispiel 1 aufgearbeitet und das Produkt aus Ethylacetat umkristallisiert.

Fp. 192- 194°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,91 (s, H-18), 2,98 (s, N-CH_3), 7,28 (d, 9,9 Hz, H-1) ppm (CDCl_3).

30 **Beispiel 23 (= J 991)**

Herstellung von Estradiol-3-(N,N-Dimethyl)amidsosulfonat

Estradiol (1 g) wird analog Beispiel 22 zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung wird das Produkt aus Chloroform/Methanol umkristallisiert.

Fp. 204 - 208°C, $^1\text{H-NMR}$: 0,78 (s, H-18), 2,98 (s, N-CH₃),
5 3,72 (dd, Σ 16 Hz), 7,28 (d, 9,9 Hz, H-1) ppm (CDCl₃).

Beispiel 24 (= J 1052)

Herstellung von 14 α , 15 α -Methylenestradiol-3-pyrrolidinosulfonat
10 14 α , 15 α -Methylenestradiol (1,05 g) wird mit Dichlormethan (30 ml), Wasser (3 ml), Benzyltriethylammoniumchlorid (0,24 g), Pyrrolidinosulfonylchlorid (4,5 ml) und Natronlauge (40 %, 8 ml) analog Beispiel 22 zur Reaktion gebracht.
15 Aufarbeitung entsprechend Beispiel 1 ergibt die Titelverbindung.
Amorphe Festsubstanz, $^1\text{H-NMR}$: 0,20 (m, CH₂), 0,26 (m, CH₂),
0,89 (s, H-18), 3,33 (m, -CH₂-N-CH₂-), 3,4 (m, H-17), 4,41 (d,
20 5,2 Hz, OH), 7,36 (d, 8,7 Hz, H-1) ppm (D₆-DMSO).

Beispiel 25 (= J 1053)

Herstellung von Estriol-3-morpholinosulfonat
25 Estriol (2 g) wird entsprechend Beispiel 3 in einem Gemisch aus Toluol (800 ml) und Wasser (120 ml) mit Morpholinosulfonylchlorid (9,2 ml), Benzyl-triethylammoniumchlorid (1,58 g) und Natronlauge (40 %, 6,5 ml) zur Reaktion gebracht. Aufarbeitung gemäß
30 Beispiel 1 ergibt die Titelverbindung.

Fp. 188 - 192°C, $^1\text{H-NMR}$, 0,67 (s, H-18), 3,28 - 3,36 (m, H-17, -CH₂-N-CH₂-), 3,65 - 3,68 (m, -CH₂-O-CH₂-), 4,7 (m,
35 OH), 7,37 (d, 8,8 Hz, H-1) ppm (D₆-DMSO).

Beispiel 26 (= J 1054)**Herstellung von Equilenin-Sulfamat**

Equilenin (1 g) wird wie in Beispiel 11 beschrieben, mit

5 Amidosulfonylchlorid in Dimethylformamid-Lösung verestert und aufgearbeitet.

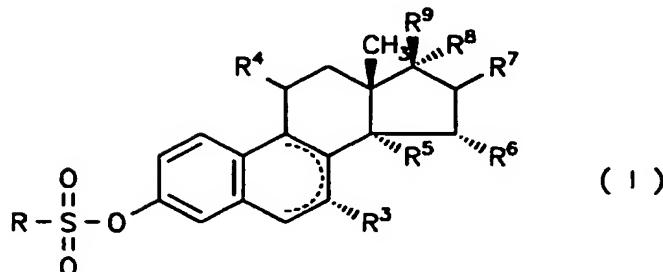
Leicht gelbliches Harz, $^1\text{H-NMR}$: 0,69(s, H-18), 7,23, 7,56(d, 8,4Hz, d, 8,5 Hz, H-6 und H-7), 7,82(d, 9,8Hz, H-1), 7,9(s, NH₂) ppm (D6-DMSO).

Patentansprüche

1. Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate der allgemeinen Formel

I

5



worin

R eine R¹R²N-Gruppe ist,

10 worin R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₅-Alkylrest oder zusammen mit dem N-Atom einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest bedeuten,

15 R³ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen ist,

20 R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine veresterte Hydroxygruppe, eine Halogenalkylgruppe mit 1-5 C-Atomen oder eine Alkoxygruppe mit 1-5 C-Atomen darstellt,

25 R⁵ und R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine Methylengruppe bedeuten,

 R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe darstellen

30 und der Ring B gegebenenfalls eine oder zwei Doppelbindungen enthält
oder gegebenenfalls

R⁸ ein Alkinylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen ist
oder

5 R⁸ und R⁹ zusammen ein Sauerstoffatom darstellen oder

R⁵ und R⁸ eine Vinylen- oder Ethylengruppe darstellen.

10 2. Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate gemäß Anspruch 1,
nämlich

17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl N,N-dimethylamidosulfonat,

15 17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl N,N-diethylamidosulfonat,

17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl pyrrolidinosulfonat,

20 17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl morpholinosulfonat,

17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl N-methylamidosulfonat,

17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl amidosulfonat,

25 17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),7-
tetraen-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,

17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-
pentaen-3-yl N,N-diethylamidosulfonat,

17 β -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8-
tetraen-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,

30 11 β -Chlormethoxy-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl N,N-dimethylamidosulfonat,

17 β -Hydroxy-14 α ,17 α -vinylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl N,N-diethylamidosulfonat,

35 14 α ,17 α -Ethylen-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl pyrrolidinosulfonat,

16 α ,17 β -Dihydroxy-14 α ,17 α -ethylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-diethylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-7 α -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,11 β -diyl
3-N,N-dimethylamidosulfonat-11-nitrat,
5 17 β -Hydroxy-11 β -methoxy-19-nor-17 α -pregn-1,3,5(10)-trien-20-in-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-1,3,5(10)-trien-20-in-3-yl amidosulfonat,
10 17 β -Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-1,3,5(10)-trien-20-in-3-yl N-methylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl N,N-diethylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,
15 17 α -Hydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-8-tetraen-3-yl Amidosulfonat,
17-Oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-Methylamidosulfonat,
17-Oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,
11 β -Methoxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl
20 Amidosulfonat,
17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-Methylamidosulfonat,
17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,
17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl
25 Amidosulfonat,
17 α -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,
Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diyl 3-Amidosulfonat, 17-pentanoat,
Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diyl 3,17-Diamidosulfonat,
30 16 α , 17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Diethylamidosulfonat,
16 α , 17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Dimethylamidosulfonat,
16 α , 17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl
35 Morpholinosulfonat,
16 α , 17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-

Methylamidosulfonat,
16 α , 17 β -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl
Amidosulfonat,
11 β -Chlormethoxy-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-
5 yl Amidosulfonat,
17 β -Hydroxy-14 α , 17 α -vinylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl Amidosulfonat,
14 α , 17 α -Ethylen-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl N-Methylamidosulfonat,
10 14 α , 17 α -Ethylen-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-
yl N-Methylamidosulfonat,
16 α , 17 β -Dihydroxy-14 α , 17 α -ethylen-estra-1,3,5(10)-
trien-3-yl Amidosulfonat,
17 β -Hydroxy-7 α -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,11 β -diyl
15 3-Amidosulfonat-11-nitrat,
17 β -Hydroxy-11 β -methoxy-19-nor-17 α -pregn-1,3,5(10)-
trien-20-in-3-yl Amidosulfonat.

20 3. Verfahren zur Herstellung der Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat mit einem entsprechend substituierten Amidosulfonylchlorid unter Veresterung der 3-OH-Gruppe des Estra-1,3,5(10)-trien-Derivats umsetzt.

25 30 4. Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend ein Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat nach Anspruch 1 oder 2 gegebenfalls zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. -onal Application No.

PCT/DE 95/00877

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6	C07J41/00	A61K31/56	C07J53/00	C07J43/00
-------	-----------	-----------	-----------	-----------

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 133 484 (VEB JENAPHARM) 1 December 1972	1,3,4
Y	see page 2, line 14 - line 18; examples 21-23,25,27 -----	1-4
X	Z. CHEM. , vol. 10, no. 8, 1970 pages 299-300, SCHWARZ S ET AL 'Steroids. XI. 17.alpha.-Ethyneestradiol sulfamates' see the whole document -----	1,3,4
Y		1-4
X	GB,A,1 317 373 (VEB JENAPHARM) 16 May 1973 see examples 11-14,16 -----	1,3,4
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

• Special categories of cited documents:

- *A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E earlier document but published on or after the international filing date
- *L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- A** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search:

Date of mailing of the international search report

19 September 1995

26.10.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.

PCT/DE 95/00877

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PHARMAZIE, vol. 30, no. 1, 1975 BERLIN DE, pages 17-21, SCHWARZ S ET AL 'Steroids. 15. Sulfonyloxy derivatives of estrogens' see compounds 18-25, 28-32, 59-62, 80, 81 and 110-113 ----	1,3,4
Y	-----	1-4
X	PHARMAZIE, vol. 30, no. 1, 1975 BERLIN DE, pages 52-53, STOELZNER W ET AL 'Dissociation of the antigonadotropic and the contraceptive activities of certain estratriene derivatives' see the whole document ----	1,3,4
Y	-----	1-4
X	DD,A,114 806 (S. SCHWARTZ) 20 August 1975 see page 2, column 1, line 52 - line 59; examples 2-4,6,9,10 ----	1,3,4
Y	-----	1-4
X	DE,A,19 49 095 (VEB JENAPHARM) 24 September 1970 see page 3, line 9 - line 18; examples 27-29 ----	1,3,4
Y	-----	1-4
X	DD,Z,201 143 (VEB JENAPHARM;GER. DEM. REP.) 6 July 1983 see page 1, line 6-8; examples 3-5 ----	1,3,4
Y	-----	1-4
X	DD,A,207 447 (VEB JENAPHARM;GER. DEM. REP.) 29 February 1984 see examples 1-5 ----	1,3,4
Y	-----	1-4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 091, no. 25, 17 December 1979 Columbus, Ohio, US; abstract no. 204845, SHU H D ET AL 'Structure-activity relationships of estradiol derivatives' page 97; column 2; see abstract & YAO HSUEH HSUEH PAO , vol. 14, no. 6, 1979 1ST MED. COLL. SHANGHAI;DEP. PHARMACOL.; SHANGHAI; PEOP. R. CHINA, pages 343-348, ----	1,3,4
Y	-----	1-4
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/DE 95/00877

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 2, 21 January 1994 WASHINGTON US, pages 219-221, HOWARTH N M ET AL 'Estrone sulfamates: potent inhibitors of estrone sulfatase with therapeutic potential' see page 219; examples 4-6 ---	1,3,4
X	GB,A,1 398 026 (VEB JENAPHARM; E. GER.) 18 June 1975 see claim 31; examples 2,4-6,18 ---	1,3,4
Y	FR,A,2 429 797 (JENAPHARM VEB) 25 January 1980 see page 1, line 21 - line 33; examples 2,4,7 ---	1-4
Y	EP,A,0 430 386 (SCHERING AG) 5 June 1991 see the whole document ---	1-4
Y	WO,A,94 01450 (SCHERING AG) 20 January 1994 see the whole document ---	1-4
Y	HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 50, no. 1, 1967 BASEL CH, pages 281-288, J. KALVODA ET AL '7-alpha-Methylöstrogene' see page 282 - page 283; examples V,IX,XI,XV ---	1-4
Y	STEROIDS, vol. 45, no. 3-4, 1985 SAN FRANCISCO US, pages 325-340, N. UBEROI ET AL 'Structure Activity Relationships of some Unique Estrogens Related to Estradiol Are Predicted by Fit into DNA' see page 325 - page 334 ---	1-4
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 7, 1989 WASHINGTON US, pages 1642-1652, R. PETERS ET AL '17-Desoxy Estrogen Analogues' see page 1646; table II ---	1-4
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/DE 95/00877

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, vol. 56, no. 4, 1991 MA US, pages 201-210, B. BHAVNANI ET AL 'Interaction of Ring-B Unsaturated Estrogens with Estrogen Receptors of Human Endometrium and Rat Uterus' see the whole document -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/DE 95/00877

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR-A-2133484	01-12-72	FR-A-	2036997	31-12-70
		BE-A-	756922	16-03-71
GB-A-1317373	16-05-73	NONE		
DD-A-114806		NONE		
DE-A-1949095	24-09-70	AT-A,B	314743	15-03-74
		CH-A-	539028	31-08-73
		SE-B-	368569	08-07-74
DD-Z-201143		NONE		
DD-A-207447		NONE		
GB-A-1398026	18-06-75	NONE		
FR-A-2429797	25-01-80	BE-A-	877197	15-10-79
		DE-A-	2911612	10-01-80
		GB-A,B	2027030	13-02-80
		JP-A-	55009071	22-01-80
		NL-A-	7905020	03-01-80
		SE-A-	7905658	29-12-79
		SU-A-	1087525	23-04-84
		US-A-	4231946	04-11-80
EP-A-0430386	05-06-91	DE-A-	3939893	06-06-91
		DE-A-	3939894	06-06-91
		DE-A-	4033871	23-04-92
		AT-T-	122053	15-05-95
		AU-B-	649239	19-05-94
		AU-A-	6884191	26-06-91
		CA-A-	2069880	30-05-91
		WO-A-	9108219	13-06-91
		DE-D-	59009011	08-06-95
		HU-A-	67420	28-04-95
		JP-T-	5503080	27-05-93
		CN-A-	1052677	03-07-91
WO-A-9401450	20-01-94	DE-A-	4222316	05-01-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00877

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C07J41/00 A61K31/56 C07J53/00 C07J43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
 IPK 6 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR,A,2 133 484 (VEB JENAPHARM) 1.Dezember 1972	1,3,4
Y	siehe Seite 2, Zeile 14 - Zeile 18; Beispiele 21-23,25,27 ----	1-4
X	Z. CHEM., Bd. 10, Nr. 8, 1970 Seiten 299-300, SCHWARZ S ET AL 'Steroids. XI. 17.alpha.-Ethynodiol sulfamates' siehe das ganze Dokument ----	1,3,4
Y	GB,A,1 317 373 (VEB JENAPHARM) 16.Mai 1973 siehe Beispiele 11-14,16 ----	1-4
X		1,3,4
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'B' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O' Veröffentlichung, die sich auf eine minderliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Abgabedatum des internationalen Recherchenberichts

19.September 1995

26.10.95

Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. SB18 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 95/00877

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PHARMAZIE, Bd. 30, Nr. 1, 1975 BERLIN DE, Seiten 17-21, SCHWARZ S ET AL 'Steroids. 15. Sulfonyloxy derivatives of estrogens' siehe Verbindungen 18-25, 28-32, 59-62, 80, 81 und 110-113	1,3,4
Y	---	1-4
X	PHARMAZIE, Bd. 30, Nr. 1, 1975 BERLIN DE, Seiten 52-53, STOELZNER W ET AL 'Dissociation of the antigonadotropic and the contraceptive activities of certain estratriene derivatives'	1,3,4
Y	siehe das ganze Dokument	1-4
X	---	1,3,4
Y	DD,A,114 806 (S. SCHWARTZ) 20.August 1975 siehe Seite 2, Spalte 1, Zeile 52 - Zeile 59; Beispiele 2-4,6,9,10	1-4
X	---	1,3,4
Y	DE,A,19 49 095 (VEB JENAPHARM) 24.September 1970 siehe Seite 3, Zeile 9 - Zeile 18; Beispiele 27-29	1-4
X	---	1,3,4
Y	DD,Z,201 143 (VEB JENAPHARM;GER. DEM. REP.) 6.Juli 1983 siehe Seite 1, Zeile 6-8; Beispiele 3-5	1-4
X	---	1,3,4
Y	DD,A,207 447 (VEB JENAPHARM;GER. DEM. REP.) 29.Februar 1984 siehe Beispiele 1-5	1-4
X	---	1,3,4
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 091, no. 25, 17.Dezember 1979 Columbus, Ohio, US; abstract no. 204845, SHU H D ET AL 'Structure-activity relationships of estradiol derivatives' Seite 97; Spalte 2; siehe Zusammenfassung & YAO HSUEH HSUEH PAO , Bd. 14, Nr. 6, 1979 1ST MED. COLL. SHANGHAI;DEP. PHARMACOL.; SHANGHAI; PEOP. R. CHINA, Seiten 343-348,	1-4
	---	-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00877

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 2, 21.Januar 1994 WASHINGTON US, Seiten 219-221, HOWARTH N M ET AL 'Estrone sulfamates: potent inhibitors of estrone sulfatase with therapeutic potential' siehe Seite 219; Beispiele 4-6 ---	1,3,4
X	GB,A,1 398 026 (VEB JENAPHARM;E. GER.) 18.Juni 1975 siehe Anspruch 31; Beispiele 2,4-6,18 ---	1,3,4
Y	FR,A,2 429 797 (JENAPHARM VEB) 25.Januar 1980 siehe Seite 1, Zeile 21 - Zeile 33; Beispiele 2,4,7 ---	1-4
Y	EP,A,0 430 386 (SCHERING AG) 5.Juni 1991 siehe das ganze Dokument ---	1-4
Y	WO,A,94 01450 (SCHERING AG) 20.Januar 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-4
Y	HELVETICA CHIMICA ACTA, Bd. 50, Nr. 1, 1967 BASEL CH, Seiten 281-288, J. KALVODA ET AL '7-alpha-Methylöstrogene' siehe Seite 282 - Seite 283; Beispiele V,IX,XI,XV ---	1-4
Y	STEROIDS, Bd. 45, Nr. 3-4, 1985 SAN FRANCISCO US, Seiten 325-340, N. UBEROI ET AL 'Structure Activity Relationships of some Unique Estrogens Related to Estradiol Are Predicted by Fit into DNA' siehe Seite 325 - Seite 334 ---	1-4
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 32, Nr. 7, 1989 WASHINGTON US, Seiten 1642-1652, R. PETERS ET AL '17-Desoxy Estrogen Analogues' siehe Seite 1646; Tabelle II ---	1-4
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. onales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00877**C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Ber. Anspruch Nr.
Y	<p>STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, Bd. 56, Nr. 4, 1991 MA US, Seiten 201-210, B. BHAVNANI ET AL 'Interaction of Ring-B Unsaturated Estrogens with Estrogen Receptors of Human Endometrium and Rat Uterus' siehe das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00877

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
FR-A-2133484	01-12-72	FR-A- 2036997 BE-A- 756922	31-12-70	16-03-71
GB-A-1317373	16-05-73	KEINE		
DD-A-114806		KEINE		
DE-A-1949095	24-09-70	AT-A,B 314743 CH-A- 539028 SE-B- 368569	15-03-74	31-08-73 08-07-74
DD-Z-201143		KEINE		
DD-A-207447		KEINE		
GB-A-1398026	18-06-75	KEINE		
FR-A-2429797	25-01-80	BE-A- 877197 DE-A- 2911612 GB-A,B 2027030 JP-A- 55009071 NL-A- 7905020 SE-A- 7905658 SU-A- 1087525 US-A- 4231946	15-10-79	10-01-80 13-02-80 22-01-80 03-01-80 29-12-79 23-04-84 04-11-80
EP-A-0430386	05-06-91	DE-A- 3939893 DE-A- 3939894 DE-A- 4033871 AT-T- 122053 AU-B- 649239 AU-A- 6884191 CA-A- 2069880 WO-A- 9108219 DE-D- 59009011 HU-A- 67420 JP-T- 5503080 CN-A- 1052677	06-06-91	06-06-91 23-04-92 15-05-95 19-05-94 26-06-91 30-05-91 13-06-91 08-06-95 28-04-95 27-05-93 03-07-91
WO-A-9401450	20-01-94	DE-A-	4222316	05-01-94